



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Um caso singular de hemorragia digestiva

Fábio Rafael Pereira Correia

Junho 2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Um caso singular de hemorragia digestiva

Fábio Rafael Pereira Correia

Orientado por:

Dr^a Cilénia Baldaia Enes Costa

Junho 2018

Resumo

A hemorragia digestiva alta na sequência de rotura de varizes esofágicas é uma das principais complicações da hipertensão portal. Esta está muito frequentemente associada a cirrose hepática. Contudo, existem várias patologias nas quais a hipertensão portal se desenvolve na ausência de cirrose. Quando todas as possíveis causas são excluídas poderemos estar perante uma situação, cuja denominação ainda é controversa - hipertensão portal idiopática, esclerose hepatoportal, cirrose septal incompleta ou fibrose portal não cirrótica. É uma patologia rara no mundo ocidental, no entanto, pensa-se que a prevalência real poderá estar subestimada pelo seu diagnóstico incorreto como cirrose. É apresentado o caso clínico de um doente com hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas, que não apresentava evidência de cirrose hepática. Concomitantemente, apresentava esplenomegalia maciça e pancitopenia. Apresentava também alterações do metabolismo do cobre e foi colocada a suspeita de doença de Wilson posteriormente afastada. Este artigo tem como objetivo apresentar uma patologia rara no contexto de um país ocidental e as inerentes dificuldades diagnósticas.

Abstract

Upper gastrointestinal bleeding following esophageal variceal rupture is one of the main complications of portal hypertension. This is often associated with liver cirrhosis. However, there are several pathologies in which portal hypertension develops in the absence of cirrhosis. When all possible causes are excluded, we may be faced with a situation whose name is still controversial - idiopathic portal hypertension, hepatoportal sclerosis, incomplete septal cirrhosis or non-cirrhotic portal fibrosis. It is a rare pathology in the western world, however, it is thought that the actual prevalence may be underestimated by the incorrect diagnosis of the disease as cirrhosis. The clinical case of a patient with upper gastrointestinal bleeding due to esophageal varices rupture, who did not present evidence of hepatic cirrhosis, is presented. Concomitantly, he had massive splenomegaly and pancytopenia. It also showed alterations in the metabolism of copper and was suspected of Wilson's disease, which was later removed. This article aims to present a rare pathology in the context of a Western country and the inherent diagnostic difficulties.

Palavras-chave: Hipertensão portal, Hipertensão Portal Não Cirrótica Idiopática, Esplenomegália, Trombose esplénica, Doença de Wilson

Keywords: Portal hypertension, Idiopathic Non-Cirrotic Portal Hypertension, Splenomegaly, Splenic thrombosis, Wilson's disease

Índice

• Lista de abreviaturas.....	5
• Introdução.....	6
• Caso clínico.....	7
• Discussão.....	11
• Bibliografia.....	16
• Agradecimentos	18

Lista de abreviaturas

AMA:	Anticorpo anti-mitocôndria
AML:	Anticorpo anti-músculo liso
ANA:	Anticorpo anti-nuclear
DHC:	Doença hepática crônica
EDA:	Endoscopia digestiva alta
FC:	Frequência cardíaca
GOV:	Varizes gastroesofágicas
GVPH:	Gradiente de pressão venosa hepática
HPNCI:	Hipertensão portal não cirrótica idiopática
HT:	Hipertensão
LEVE:	Laqueação elástica de varizes esofágicas
RM:	Ressonância magnética
TA:	Tensão arterial
TC:	Tomografia computadorizada
TIPS:	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
UCE:	Unidade de concentrado eritrocitário
UMA:	Unidades maço ano
VHB:	Vírus da hepatite B
VHC:	Vírus da hepatite C

Introdução

A hipertensão portal não cirrótica idiopática (HPNCI) é uma causa intra-hepática pré-sinusoidal de hipertensão portal não cirrótica. É considerada uma doença benigna pois a função hepática está preservada. Caracteriza-se por um gradiente de pressão venosa portal aumentado, na ausência de uma causa conhecida de doença hepática ou de trombose da veia porta (1-5). Trata-se de uma patologia com elevada prevalência em países subdesenvolvidos e estratos socioeconómicos desfavorecidos, tendo menor importância no mundo ocidental (1,3,6). O evento primário desta patologia é a venopatia portal obliterativa. Esta caracteriza-se por fibrose periportal e fleboesclerose dos ramos da veia porta, que determinam uma obliteração parcial ou completa do lúmen dos ramos da veia porta, e do qual resulta hipertensão portal (3,7). A etiologia da HPNCI ainda não está totalmente esclarecida. Alguns estudos sugerem haver, por um lado, uma base genética que confere suscetibilidade, e por outro, um conjunto de fatores desencadeantes responsáveis pela manifestação da doença (1-9). Quando surge hipertensão portal, esta pode ser totalmente assintomática e apenas associada a alterações laboratoriais e/ou imagiológicas. Todavia, as alterações fisiopatológicas tendem a evoluir para o desenvolvimento de varizes gastroesofágicas. Assim a hemorragia varicosa é tipicamente a primeira manifestação clínica (9). A esplenomegalia é muito mais exuberante que noutras causas de hipertensão portal (3). A avaliação histopatológica permanece essencial na exclusão de cirrose e de outras causas de hipertensão portal (7). Apresenta-se um caso clínico de HPNCI e suas dificuldades de manuseamento.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, caucasiano, 38 anos, trabalhador da construção civil, natural da Moldávia e a residir em Portugal há mais de 16 anos. Tinha antecedentes de bicitopenia conhecida desde há 5 anos (hemoglobina 13,1 g/dL, leucócitos 1600/ μ L, plaquetas 42000/ μ L), hábitos alcoólicos de 1 unidade/dia com um episódio mensal de *binge drinking*, hábitos tabágicos de 0,5 UMA e história familiar (pai e dois irmãos) de doença hepática crónica associada ao consumo de álcool.

Foi internado por melenas e epigastralgias sem relação com a ingesta, com um mês de evolução. Quatro dias antes do internamento surgem queixas de hematoquézias, astenia, adinamia e tonturas. Negava febre, anorexia, perda ponderal, dispneia, toracalgia, alterações do trânsito gastrointestinal, colúria e acolia, epistáxis, gengivorragias e equimoses espontâneas.

Na admissão, o doente apresentava-se hemodinamicamente estável, com pele e mucosas pálidas. Sem icterícia, encefalopatia, equimoses ou petéquias. Do exame abdominal destacava-se esplenomegália e palpação dolorosa na região epigástrica sem defesa. No toque retal pequena quantidade de sangue vivo no dedo de luva e na lavagem gástrica ausência de conteúdo hemático ou bilioso no estômago.

Analiticamente destacava-se uma pancitopenia - hemoglobina 7,2 g/dL, leucócitos 2592/ μ L (neutrófilos 1070/ μ L) e plaquetas 61000/ μ L. A nível de provas hepáticas apresentava AST 50 U/L, ALT 41 U/L, GGT 94 U/L, ALP 154 U/L, bilirrubina total 0,59 mg/dL e bilirrubina direta 0,25 mg/dL. A função renal, os parâmetros de coagulação e a haptoglobina não tinham alterações significativas.

Foi realizada endoscopia digestiva alta (EDA) que mostrava varizes esofágicas e varizes gastro-esofágicas grandes (GOV1) sem estigmas de hemorragia recente e gastropatia hipertensiva portal ligeira. Procedeu-se à laqueação elástica das varizes esofágicas (LEVE) com colocação de 10 elásticos, sem intercorrências.

A ecografia abdominal revelava alterações da morfologia hepática com hipertrofia do lobo esquerdo, atrofia do lobo direito e uma ecoestrutura difusamente heterogénea; dilatação dos ramos intra-hepáticos da veia porta com calcificações da parede; volumosa esplenomegalia (22 cm); e ligeira quantidade de líquido ascítico. A TC

toraco-abdomino-pélvica para além dos achados observados na ecografia abdominal revelava uma trombose extensa da veia esplénica, circulação colateral exuberante no abdómen superior e uma ligeira ectasia dos ramos biliares intra-hepáticos.

Na sequência da trombose da veia esplénica realizou estudo de condições pró-trombóticas que revelou apenas ligeiro défice de proteína S e C. Não existia evidência fenotípica de hemoglobinúria paroxística noturna.

A cinética do ferro revelava saturação de transferrina 3% e ferritina 8 ug/L. O esfregaço de sangue periférico mostrava a presença de anisocitose, poiquilocitose, hipocromia, células em gota e diminuição dos depósitos de ferro. A biópsia medular revelava uma medula com hiperplasia eritróide.

Para estudo de eventual doença hepática crónica foi feita uma avaliação analítica extensa que demonstrou serologia negativa para VHB, VHC e *Shistosoma*; autoanticorpos (ANA, AMA e AML) negativos; ceruloplasmina 29 mg/dL, cuprémia 22,7 umol/L, α 1-antitripsina 104 ng/mL e α -fetoproteína 1,8 ng/mL.

A elastografia hepática revelava um valor de rigidez hepática de 7,9 kPa. A medição do gradiente de pressão da veia hepática (GPVH) foi de 7 mmHg e pressão encravada na veia supra-hepática direita de 16 mmHg.

No fragmento de biópsia hepática transjugular observou-se alterações compatíveis com hepatite crónica com fibrose ligeira, ligeira hepatite de interface, reação ductular e esteatose microvacuolar ligeiras e depósito ligeiro de cobre (Rhodanina positivo). Havia, ainda, imagens de regeneração hepatocelular e desorganização arquitetural sem características de cirrose.

Na sequência dos depósitos de cobre presentes na biópsia hepática foi avaliada a cuprúria que demonstrou níveis acima dos valores de referência em duas medições - 26,18 μ mol/24h e 4,72 μ mol/24h ($N < 0,78$ umol/ 24 h). É realizada segunda biópsia hepática transjugular com colheita de amostra para quantificação do cobre em fígado seco - 266 μ g/g - e nova histologia. Pela suspeita de doença de Wilson é também avaliado pela neurologia, tendo-se constatado a existência de um ligeiro tremor de intenção. Na observação oftalmológica não apresentava anéis de Kaiser-Fleischer. Já na

ressonância magnética cerebral surgiram alterações que sugeriam “sinal de panda” mesencefálico, compatível com doença de Wilson.

É então assumido diagnóstico de doença de Wilson e iniciada terapêutica com penicilamina, posteriormente suspensa já que o teste genético para doença de Wilson revelava variante de significado clínico desconhecido incerto em heterozigotia (c.2994 C<T, p. (Gly998Gly) no exão 13 do gene ATPB7).

Foram reavaliadas as imagens da histologia hepática, tendo-se concluído haver uma arquitetura lobular perturbada por septos fibrosos e finos que se estendiam parcialmente dos tratos portais e atravessavam irregularmente o parênquima. Em particular nas áreas periportais, os espaços perisinusoidais mostravam sinais de capilarização, fibrose perisinusoidal e fibroobliteração focal. Em alguns tratos portais, o ramo da veia porta estava ausente ou era muito pequeno, enquanto noutros, havia vasos portais dilatados com paredes finas e com herniação para os sinusoides periportais. Na maioria dos tratos portais foi encontrada uma reação ductular discreta. Os hepatócitos mostravam discreta anisocitose. No parênquima existiam alguns sinusoides dilatados, focos inflamatórios ocasionais e células apoptóticas. Sinais de hiperplasia nodular regenerativa estavam presentes.

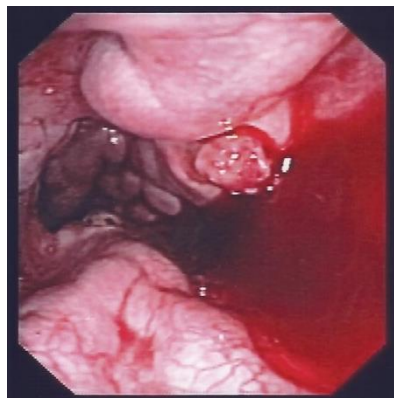


Fig. 1. EDA. Hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas

Ao longo do internamento ocorreram duas recidivas hemorrágicas sob a forma de hematemeses. O primeiro episódio esteve associado a choque hemorrágico, tendo sido necessário a transfusão de 5 unidades de concentrado eritrocitário. Foi feita EDA que revelou hemorragia associada a escaras de laqueação prévia das varizes esofágicas, tendo sido realizado LEVE e terapêutica endoscópica com cianoacrilato.

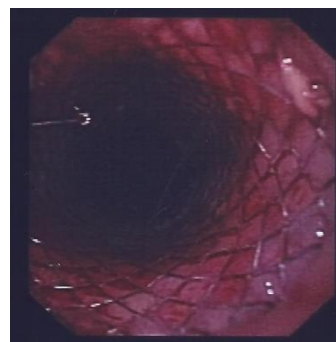


Fig. 2. EDA. Esófago com prótese ELLA-Danis stent

No segundo episódio existe novamente repercussão hemodinâmica - TA 70 mmHg e FC 110 bpm - com necessidade de suporte transfusional (4 UCE). Procedeu-se a EDA de urgência com colocação da

prótese ELLA-Danis Stent. Posteriormente é inserido um TIPS sem complicações (GPVH pré-TIPS 13 mmHg e pós-TIPS 1 mmHg) e realizada a 2ª biópsia transjugular.

Após 46 dias de internamento o doente teve alta para a consulta de Hepatologia, sob D-penicilamina enquanto aguardava o estudo genético e a revisão da histopatologia hepática.

Discussão

As causas de HT portal podem classificar-se de acordo com o local em que ocorre o aumento da resistência vascular - pré sinusoidal, sinusoidal ou pós-sinusoidal -, havendo múltiplas etiologias possíveis em cada um deles (1). Sabe-se que, atualmente, a cirrose hepática (causa sinusoidal) é causa mais frequente de hipertensão portal no mundo ocidental, pelo que essa foi a primeira hipótese que se colocou. Além disso, o facto de o doente ser natural da Moldávia, o país europeu com maior prevalência de infeção por VHC (4,5%) (10) e o segundo país europeu com maior consumo de álcool *per capita* (16,8 litros de álcool puro por adulto) (11), ambas causas muito frequentes de cirrose hepática, apoiavam essa hipótese como a explicação mais provável da HT portal.

Por outro lado, a hipertensão portal não cirrótica idiopática é uma patologia rara no mundo ocidental, tendo maior expressão em países subdesenvolvidos e estratos socioeconómicos desfavorecidos, com particular ênfase na Índia (1,3,6). Apesar do doente ter características enquadráveis na epidemiologia da HNPCI - sexo masculino e ter quase 40 anos à data do diagnóstico (4,7) - esta não foi a primeira hipótese de diagnóstico considerada.

Um dos aspetos mais incomuns deste quadro de hipertensão portal foi a presença de esplenomegalia maciça e pancitopenia, a presença de trombose esplénica, a gravidade da hemorragia digestiva, recidiva precoce e a falência de várias técnicas endoscópicas no seu manuseamento o que motivou a realização precoce de TIPS. O diagnóstico etiológico também não foi linear, pois observaram-se alguns aspetos compatíveis com doença de Wilson.

A maioria dos indivíduos com hipertensão portal não cirrótica idiopática apresenta-se, à data do diagnóstico, com manifestações clínicas de hipertensão portal, nomeadamente rotura de varizes esofágicas (2). Neste caso, a existência de varizes gastroesofágicas constatada na endoscopia digestiva alta e a presença de hemorragia digestiva estão de acordo com esta condição. Outras complicações da hipertensão portal que, frequentemente, constituem a primeira manifestação da doença são a esplenomegalia e/ou o hiperesplenismo com consequente anemia, trombocitopenia e/ou leucopenia (2,3). Ambas as situações estavam presentes. No caso da esplenomegalia, o facto de ser bastante volumosa é um dado a favor desta patologia, visto que nesta condição o

aumento do baço tende a ser muito mais exuberante do que noutras causas de hipertensão portal (3). A bicitopénia diagnosticada em 2012 torna provável que a hipertensão portal tenha tido um início insidioso, já que essas alterações hematológicas poderiam já ser integradas nesta patologia.

O diagnóstico de HPNCI implica a exclusão de doenças hepáticas crónicas que possam estar relacionadas com HT portal cirrótica ou não cirrótica. A doença de Wilson é uma das doenças que é necessário excluir (1). Na sequência dos depósitos de cobre encontrados na biópsia hepática foi efetuado o estudo do metabolismo do cobre, que demonstrou níveis elevados de cobre urinário, com cobre sérico e ceruloplasmina dentro de valores normais. A quantificação de cobre em fígado seco revelou um valor de 266 ug de cobre por grama de fígado seco (valor superior a 250 é considerado uma forte evidência bioquímica para doença de Wilson (12)). As alterações hepáticas observadas na biópsia eram também compatíveis com doença de Wilson, visto ser comum a existência de alterações inespecíficas que variam desde macroesteatose a microesteatose, necrose lobular e inflamação peri-portal (12). Clinicamente, o doente apresentava apenas ligeiro tremor de intenção e não tinha anéis de Kayser-Fleischer. A alteração na RM também era a favor da doença de Wilson.

Geralmente, a presença de anéis de Kayser-Fleischer e um nível baixo de ceruloplasmina sérica ($<0,1$ g/L) são suficientes para o diagnóstico de doença de Wilson (13). Na ausência desses achados pode ser usado o score de Leipzig 2001, que se baseia num conjunto mais amplo de parâmetros. O valor obtido no score foi 5, que é considerado diagnóstico de doença de Wilson. Perante essa situação está recomendado terapêutica com um agente quelante, como a D-penicilamina, que deve ser mantida de forma vitalícia, exceto se for realizado transplante hepático (13). Dessa forma foi iniciada D-penicilamina.

Todavia, um argumento que persistia contra a doença de Wilson como causa da hemorragia digestiva era o facto dessa doença, por si só, não ter capacidade de originar as alterações hemodinâmicas observadas no doente na ausência de cirrose hepática. Considerou-se, portanto, que poderia haver um erro de amostragem do cobre nas biópsias. Por outro lado, a inexistência de mutações genéticas compatíveis com a doença de Wilson também não era favorável ao diagnóstico.

Quanto aos níveis elevados de cobre urinário, uma possível explicação para tal prende-se com anomalias dos ductos biliares observadas na histologia da biópsia hepática, nomeadamente a reação ductular biliar leve. Essas alterações são descritas na literatura (3) e podem contribuir para as alterações dos níveis da GGT, fosfatase alcalina e de cobre. Outra possível explicação para as alterações coleestáticas seria a biliopatia portal. Esta entidade caracteriza-se por alterações na árvore biliar no contexto de hipertensão portal. É mais prevalente em pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta, pela transformação cavernosa da veia porta, contudo pode atingir cerca de 40% dos doentes com HPNCI (5). A patogénese da lesão biliar neste contexto ainda permanece incerta, mas um mecanismo sugerido é que as anormalidades vasculares envolvendo pequenos ramos da veia porta podem também prejudicar o suprimento arterial para os ductos biliares (14).

Outro ponto crítico no diagnóstico da HPNCI é a exclusão de cirrose hepática e de trombose da veia porta (1). A ecografia abdominal e a TC mostravam alterações morfológicas no fígado, porém não específicas de cirrose hepática. A ausência de cirrose hepática é ainda corroborada pelos resultados da biópsia hepática – fibrose ligeira – e pelo baixo valor da elastografia transitória. Esta última técnica é um meio fiável para o diagnóstico de cirrose em pacientes com doença hepática crónica. A sua principal utilidade prende-se sobretudo com a exclusão da doença, já que apresenta um valor preditivo negativo de 96% e apenas 74% de valor preditivo positivo (15). Os valores de rigidez hepática medidos neste doente são característicos da HPNCI, que tendem a ser substancialmente menores do que os encontrados na cirrose hepática (1).

Além disso, o gradiente de pressão venosa hepática mostrou estar apenas ligeiramente aumentado (7 mmHg). Caso existisse cirrose hepática, a deformação da estrutura sinusoidal hepática subjacente, com perda da intercomunicação característica entre sinusoides, causaria valores de pressão hepática encravada elevados o que levaria a valores de GPVH bastante mais altos. Por outro lado, os valores de GPVH normais ou apenas ligeiramente aumentados são bastante típicos da HPNCI (3,16), já que nesta patologia a obstrução surge a montante dos sinusoides hepáticos – HPNC pré-sinusoidal – não se refletindo de forma substancial na pressão hepática encravada.

Desta forma, considera-se que a hipertensão portal se desenvolveu na ausência de cirrose hepática, condição referida como hipertensão portal não cirrótica. Globalmente,

a causa mais frequente dessa entidade clínica é a *schistosomiasis* (1), tendo sido esta parasitose excluída através de um exame serológico negativo. Outras causas, com particular importância nos países ocidentais, são as doenças hepáticas crônicas, a trombose da veia porta e a síndrome de Budd-Chiari (1).

Todas essas entidades foram excluídas na investigação realizada, pelo que se concluiu tratar-se de uma situação idiopática – Hipertensão portal não cirrótica idiopática. Após revisão dos critérios de diagnóstico para esta entidade, definidos por Schouten, J et al (2012) – sinais de hipertensão portal, biópsia hepática que exclui cirrose, exclusão de causas conhecidas de DHC, exclusão de condições de HPNC e permeabilidade das veias hepáticas e porta – verificou-se que eram todos cumpridos.

Embora não existam achados patognomônicos de HPNCI na avaliação histológica, frequentemente observa-se venopatia portal obliterativa, um aumento do número de estruturas vasculares portais, herniação dos ramos venosos portais para o parênquima subjacente, dilatação sinusoidal e fibrose peirportal/perisinusoidal (7). Estes achados foram descritos na avaliação histológica da segunda biópsia hepática do doente. A presença de hiperplasia nodular regenerativa é explicada pela ocorrência de zonas de hiperplasia e atrofia do parênquima hepático, que ocorrem pelas alterações vasculares induzidas pela doença e que neste doente podem explicar as anomalias das estruturas hepáticas descritas pelos exames de imagem.

A trombose da veia porta e não da veia esplênica é uma complicação que é descrita com frequência nos doentes com HPNCI (1). Diversos estudos mostram a elevada prevalência de hipercoagulabilidade em doentes com HPNCI (1,2,7,8). Como tal, foi realizado estudo das condições pró-trombóticas, salientando-se apenas um ligeiro défice de proteína S e C. Devido à elevada incidência desta complicação é recomendado um screening regular da patência da veia porta e subsequente instituição de anticoagulação. Contudo, como a hemorragia gastrointestinal continua a ser a principal complicação da HPNCI, esta medida é ainda controversa (1,4).

A hemorragia digestiva é uma complicação comum nesta doença, todavia a mortalidade associada à mesma é baixa, já que a função de síntese hepática está mantida e a produção de substâncias pró-coagulantes está preservada (4,6). Ao longo do internamento o doente apresentou várias recidivas de hemorragia digestiva, sendo que nem sempre as medidas convencionais de hemostase foram eficazes, nomeadamente a

terapêutica endoscópica com cianoacrilato e a LEVE. Dessa forma, foi utilizado um stent metálico auto-expansível, o ELLA-Danis stent. Esta prótese é uma alternativa ao tamponamento por balão, tendo, segundo revisões sistemáticas recentes, uma eficácia de 93,9% na hemóstase no contexto de hemorragia varicosa refratária (17). Estudos referem que o tamponamento por balão controla a hemorragia temporariamente em cerca de 80% dos doentes, porém após desinsuflação a hemorragia recorre em cerca de 50% dos casos (18), enquanto a taxa de recidiva hemorrágica no caso da ELLA-Danis stent é de apenas 13,2% (17). No entanto, tanto o tamponamento por balão, como a ELLA-Danis stent são alternativas temporárias para estabilização do doente até à realização de terapias mais definitivas, tal como o TIPS realizada neste doente (18).

Apesar de a literatura apresentar a HPNCI como uma doença relativamente benigna, com uma sobrevida aos 5 anos de aproximadamente 100% (1,6), o caso clínico revelou uma situação complexa e que em diversas ocasiões, como já referido, ameaçou a vida do doente.

Bibliografia

- (1) Schouten, J., Garcia-Pagan, J., et al (2011). Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*, 54(3), pp.1071-1081.
- (2) Gioia, S., Riggio, O., et al (2016). Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: current perspectives. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, Volume 8, pp.81-88.
- (3) Lee, H., Rehman, A., et al (2016). Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: An Appraisal. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 50(1), pp.17-25.
- (4) Schouten, J., Verheij, J., et al (2015). Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1).
- (5) Khanna, R. and Sarin, S. (2014). Non-cirrhotic portal hypertension – Diagnosis and management. *Journal of Hepatology*, 60(2), pp.421-441.
- (6) Tanaka, T., Sugawara, Y., et al (2013). The current clinical aspects of idiopathic portal hypertension. *Intractable & Rare Diseases Research*, 2(3), pp.94-97.
- (7) Aggarwal, S., Fiel, M., et al (2013). Obliterative Portal Venopathy: A Clinical and Histopathological Review. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(10), pp.2767-2776.
- (8) Harmanci, O. and Bayraktar, Y. (2007). Clinical characteristics of idiopathic portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*, 13(13), pp.1906-1911.
- (9) Garcia-Tsao, G. (2015). Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: What is it?. *Clinical Liver Disease*, 5(5), pp.120-122.
- (10) Petruzzello, A., Marigliano, S., et al (2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*, 22(34), p.7824.
- (11) World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf acessado a 19 Dez 2017)
- (12) Dalvi, A. and Padmanaban, M. (2014). Wilson's disease: Etiology, diagnosis, and treatment. *Disease-a-Month*, 60(9), pp.450-459.
- (13) EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. (2012). *Journal of Hepatology*, 56(3), pp.671-685.
- (14) Hirschfield, G., Adams, D. and Liaskou, E. (2017). *Biliary Disease*. Cham: Springer International Publishing, p.56.

- (15) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. (2015). *Journal of Hepatology*, 63(1), pp.237-264.
- (16) Goel, A., Elias, J., et al (2014). Idiopathic Non-Cirrhotic Intrahepatic Portal Hypertension (NCIPH)—Newer Insights into Pathogenesis and Emerging Newer Treatment Options. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(3), pp.247-256.
- (17) Shao, X., Qi, X., et al (2016). Esophageal Stent for Refractory Variceal Bleeding: A Systemic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2016, pp.1-10.
- (18) Maufa, F. and Al-Kawas, F. (2012). Role of Self-Expandable Metal Stents in Acute Variceal Bleeding. *International Journal of Hepatology*, 2012, pp.1-6.

Agradecimentos

À orientadora desta tese de mestrado, a Dr^a Cilénia Baldaia, pela disponibilidade, incentivo e apoio que demonstrou.

À minha família e amigos que me acompanharam ao longo destes 6 anos.